ANNEXE I
RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

INDIMACIS 125

Trousse pour la préparation de la solution pour perfusion d'anticorps monoclonal Igovomab ^{111}In.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

La trousse pour la préparation de la solution pour perfusion d'anticorps
Igovomab (OC 125 F(ab')$_2$ - DTPA) ^{111}In contient deux ampoules, chacune contenant 1,1 ml d'une solution stérile, apyrogène dont la composition est la suivante :

Anticorps monoclonal Igovomab	:	1 mg
DTPA (acide diéthylènetriaminopentaacétique)	:	9,8 µg
Tampon acétate salin 0,1 M, pH 5,0	:	q.s.p. 1 ml

Ce produit est destiné à être utilisé après marquage par une solution stérile et apyrogène de chlorure d'indium [^{111}In] d'activité volumique 370 MBq/ml à la date de référence indiquée sur l'étiquette (date de calibration).

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion.

Ampoules monodoses.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Diagnostic positif des récidives d'adénocarcinome ovarien lorsque le taux de CA 125 sérique est augmenté et lorsque l'échographie ou la tomodensitométrie sont négatives.

4.2 Posologie et mode d'administration

L'activité moyenne administrée chez un adulte de 70 kg est de 111 MBq. Après marquage, le produit doit être administré lentement en 15 - 30 minutes. Ceci peut être réalisé par injection dans une poche de 100 ml de solution injectable pour perfusion de chlorure de sodium à 0,9 %.

Protocole de l'immunoscintigraphie

Une image tomoscintigraphique du pelvis et de l'abdomen est obtenue 2 à 3 jours après l'injection. Une scintigraphie planaire est réalisée 3 jours après l'injection et celle-ci peut être répétée entre le quatrième et le septième jour.

Le temps d'acquisition est de 10 minutes par image en mode planaire et de 40 minutes en mode tomographique.

En mode planaire, les images sont les suivantes :

Pelvis:	incidences antérieure et postérieure
Abdomen:	incidences antérieure et postérieure

On peut procéder 2 heures avant l'acquisition des images immunoscintigraphiques à l'injection intraveineuse d'une solution injectable de ^{99m}Tc-oxidronate ou de ^{99m}Tc-médronate, dans le but d'obtenir des repères anatomiques osseux qui peuvent faciliter la localisation d'un foyer immunoscintigraphique. Cette procédure entraîne une irradiation supplémentaire du corps entier et du squelette, équivalente à celle induite par les méthodes d'imagerie standard.

4.3 Contre-indications

La préparation ne doit pas être administrée aux femmes enceintes ou en cours d'allaitement, ainsi qu'aux personnes présentant des antécédents d'allergie aux composants du produit (en particulier hypersensibilité aux protéines de souris).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Cette méthode ne doit pas être répétée chez le même patient du fait de l'absence de données cliniques suffisantes concernant l'administration répétée d'INDIMACIS 125.

L'examen ne doit pas être effectué dans le mois suivant un traitement anticancéreux, afin d'obtenir des résultats interprétables.

L'analyse par site chez les patients ayant un taux de CA 125 sérique élevé donne les résultats suivants : pour les sites abdominaux, la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive et la valeur prédictive négative sont respectivement 80 %, 82 %, 91 % et 66 %; pour les sites pelviens, ces valeurs sont respectivement 91 %, 84 %, 94 % et 78 %.

Pour la détection de lésions supérieures à 2 cm chez les patients ayant un taux de CA 125 sérique élevé, la sensibilité de l'immunoscintigraphie à l'INDIMACIS 125 est de 93 %.

La taille de la plus petite lésion détectée et confirmée est de 1,8 cm.

Des résultats faux positifs ont été observés chez environ 4,4 % des patients.

En cas d'autoimmunisation par des anticorps humains anti-souris (HAMA), le dosage du CA 125 sérique peut être fait directement sur les échantillons de sérum en utilisant la trousse ABBOTT IMX CA 125. L'utilisation d'autres trousses nécessite une extraction préalable des HAMA par filtration des échantillons de sérum sur une colonne de protéine G.

La préparation est administrée par voie intraveineuse en perfusion lente sous surveillance médicale de façon à prévenir et traiter toute réaction d'hypersensibilité (bien qu'aucun effet indésirable de ce type n'ait été observé en clinique).

Les produits radiopharmaceutiques ne doivent être utilisés que par le personnel qualifié possédant les autorisations nationales appropriées pour l'utilisation et la manipulation des radioéléments. Ce produit radiopharmaceutique ne doit être réceptionné, utilisé et administré que par des personnes autorisées dans les services agréés. Sa réception, son stockage, son utilisation, son transfert et son élimination sont soumis aux réglementations et aux autorisations appropriées des autorités compétentes.

Les produits radiopharmaceutiques doivent être préparés de manière à satisfaire à la fois aux normes de radioprotection et de qualité pharmaceutique. Les précautions appropriées d'asepsie doivent être prises afin de satisfaire aux exigences des Bonnes Pratiques de Fabrication pharmaceutique.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Aucune interaction médicamenteuse n'a été signalée à ce jour.

Pour les médicaments utilisés dans le traitement des cancers ovariens, il n'y a pas d'interaction de transport liée à l'expression ou non du CA 125 et à son taux. Il n'y a pas de possibilité d'interférence entre l'INDIMACIS 125 et la chimiothérapie, car l'immunoscintigraphie ne doit être réalisée que chez des patients ayant interrompu ce traitement depuis au moins un mois.

4.6 Utilisation au cours de la grossesse et de l'allaitement

La préparation ne doit pas être administrée aux femmes enceintes ou en cours d'allaitement.

Lorsqu'il est nécessaire d'administrer des produits radiopharmaceutiques à la femme en âge de procréer, toute suspicion de grossesse doit être écartée. Toute femme n'ayant pas eu ses règles doit être considérée comme enceinte jusqu'à preuve du contraire. Dans le doute, il est important que l'exposition aux radiations soit réduite au minimum pour obtenir les informations cliniques souhaitées. D'autres techniques n'impliquant pas l'emploi de radiations ionisantes doivent être envisagées.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Il n'y a pas d'effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Sur le plan clinique, il n'a pas été rapporté d'effets secondaires sévères, d'ordre allergique, sur plus de 400 patientes ayant reçu ce produit.

Sur le plan biologique, une auto-immunisation par les anticorps humains anti-souris (HAMA) a été observée, le plus fréquemment, au trentième jour suivant l'injection du produit, chez environ un quart des patientes. Cette auto-immunisation ne présente pas de risques cliniques pour la patiente, mais a pour conséquence deux inconvénients potentiels :

1) Altération possible des résultats diagnostiques lors d'immunoscintigraphies ultérieures
2) Interférences possibles avec le dosage sérique de l'antigène CA 125, entraînant des valeurs faussement élevées de ce marqueur.

Pour tout patient, l'exposition aux radiations ionisantes doit être justifiée par le bénéfice diagnostique attendu. La radioactivité administrée doit être telle que l'irradiation qui en découle soit aussi faible que possible, en gardant à l'esprit la nécessité d'obtenir le diagnostic requis.

L'exposition aux radiations ionisantes peut potentiellement induire des cancers ou développer des déficiences héréditaires. L'expérience montre que, pour ce qui est des examens diagnostiques en médecine nucléaire, la fréquence de ces effets indésirables est très faible en raison des faibles activités utilisées; pour ce produit, l' équivalent de dose efficace (EDE) résultant d'une activité administrée de 111 MBq est de 32,2 mSv.

4.9 Surdosage

En cas de surdosage lors de l'administration de l'anticorps monoclonal Igovomab ^{111}In, la dose absorbée délivrée au patient devra être réduite autant que possible en augmentant l'élimination urinaire du radioisotope.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmaco-thérapeutique: produit radiopharmaceutique à usage diagnostique pour la détection de tumeurs, code ATC : V091 B03.

Aux concentrations chimiques et aux radioactivités utilisées pour les examens de diagnostic, l'anticorps monoclonal Igovomab ^{111}In paraît n'avoir aucune activité pharmacodynamique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La radioactivité sérique liée aux fragments OC 125 $F(ab')_2$ diminue suivant une courbe monoexponentielle, avec un volume de distribution proche du volume plasmatique (2,4 litres).

La radioactivité sérique met en évidence une diffusion extra-plasmatique limitée. La demi-vie plasmatique est de 21 ± 8,6 heures. La clairance plasmatique est lente : 0,056 litres par heure. Cette clairance plasmatique lente explique pourquoi des images de bonne qualité ne peuvent être obtenues avant le troisième ou le quatrième jour suivant l'administration du produit. 24 heures après l'injection, on observe une seconde décroissance plasmatique de l'anticorps marqué, d'environ 6 % par jour.

30 minutes après l'injection intraveineuse, le produit se concentre dans le foie, les reins et la rate. Une importante fixation hépatique apparaît immédiatement, suivie d'une lente diminution dans le temps (12 % de la radioactivité injectée à 24 heures). La fixation hépatique physiologique importante de l'indium [^{111}In] ne permet pas de visualiser de façon fiable les métastases hépatiques. Les taux de fixation splénique et rénale sont respectivement de 1,1 et 3,6 % à 24 heures.

L'élimination du produit se fait par voie urinaire à un taux de 0,26 % de la radioactivité injectée par heure. L'élimination est plus rapide pendant les 8 premières heures et se fait par filtration glomérulaire du DTPA-^{111}In. L'élimination se fait ultérieurement sous la forme de plusieurs métabolites.

La radioactivité fixée au niveau des tissus-cibles est relativement faible : de 0,08 à 0,031 % de la radioactivité injectée par gramme de tumeur. Cependant, ce taux apparaît suffisant en pratique clinique pour réaliser l'immunoscintigraphie avec un contraste suffisant et une bonne sensibilité de détection tumorale.

Les rapports de fixation tissulaire tumoral versus non tumoural ont été estimés à plus de 15 dans certains cas.

L'immunoréactivité n'a pas été étudiée au-delà de 5 jours.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les études de toxicologie chez la souris ont montré qu'une injection unique de 12,5 mg/kg ne provoque aucune mort. Aucune toxicité n'a été observée chez le lapin après administration répétée de 0,5 mg/kg/jour pendant 14 jours. Ce produit n'est pas destiné a être administré de façon régulière ou continue.

Les études de mutagenèse (test d'AMES) ne révèlent aucun potentiel mutagène.

Les études à long terme de cancérogenèse n'ont pas été effectuées.

5.4 Dosimétrie

L'indium [^{111}In] est un radioélément produit dans un cyclotron. Il émet des rayons X (de 23 à 26,6 keV, 82,4 %) et des rayons gamma (171 keV, 90 % et 245 keV, 94 %) et décroît par capture électronique en ^{111}Cd stable avec une période de 2,8 jours.

La radioactivité due à l'indium [^{114m}In] ne dépasse pas 0,2 % de la radioactivité totale. L'indium [^{114m}In] a une période de 50 jours et les principaux rayonnements gamma émis ont des énergies de 189,9 keV, 558,3 keV et 725,2 keV).

Les doses absorbées après l'injection de l'anticorps monoclonal Igovomab ^{111}In chez l'adulte sont présentées dans le tableau ci-dessous :

ORGANES	**FIXATION (%)**	**DOSE ABSORBEE mGy.MBq^{-1}**
FOIE	15,1 ± 4,4	0,75
RATE	1,3 ± 0,9	0,59
REINS	3,5 ± 1,6	0,49
RESTE DU CORPS	80,1 ± 4,7	0,11

* Fixation calculée pour l'imagerie SPECT (3 jours après l'administration).

Pour ce produit, l'équivalent de dose efficace résultant de l'injection d'une activité de 111 MBq est de 32,2 mSv (chez un sujet de 70 kg). Pour une radioactivité administrée de 111 MBq, les doses de radiations délivrées au foie, à la rate et aux reins sont respectivement de 83, 66 et 54 mGy.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Composition du tampon acétate salin 0,1 M, pH 5,0 :

- Acétate de sodium trihydraté
- Acide acétique
- Solution de chlorure de sodium à 0,9 %

6.2 Incompatibilités

Aucune incompatibilité connue.

6.3 Durée de conservation

La date de péremption pour ce produit est de 12 mois à compter de la date de fabrication. La date de péremption est indiquée sur chaque flacon et sur l'emballage extérieur.

La date de péremption du produit marqué est de 24 heures après le marquage.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce produit doit être conservé à une température comprise entre 2 à 8°C à l'intérieur de son emballage d'origine.

Le produit marqué doit être conservé à une température comprise entre 15 à 25°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage

Ampoules autocassables de 2 ml en verre incolore du type I de la Pharmacopée Européenne.

6.6 Instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination

Méthode de préparation

Les précautions d'usage en ce qui concerne la stérilité et la radioprotection doivent être respectées.

Prélever une ampoule dans la trousse. Casser le col et, en utilisant une seringue hypodermique, prélever la solution d'anticorps monoclonal Igovomab et l'introduire à travers le bouchon de caoutchouc du flacon contenant 0,3 ml (111 MBq) d'une solution de chlorure d'indium [^{111}In] stérile et apyrogène (activité volumique égale à 370 MBq/ml, à la date de référence indiquée sur l'étiquette).

La solution de chlorure d'indium [^{111}In] doit satisfaire aux spécifications prescrites dans le projet de monographie de la Pharmacopée Européenne pour la « solution de chlorure d'indium [^{111}In] » et en particulier à celle concernant les éléments métalliques tels que :

Cd : ≤ 0,40 µg/ml
Cu : ≤ 0,15 µg/ml
Fe : ≤ 0,60 µg/ml

Agiter lentement pendant environ 30 minutes.

La préparation obtenue est une solution limpide et incolore.

Avant l'utilisation, on vérifiera la limpidité de la solution, la radioactivité et le spectre gamma.

Le flacon ne doit jamais être ouvert et doit être conservé à l'intérieur de sa protection plombée. La solution doit être prélevée de façon aseptique à travers le bouchon en utilisant une seringue protégée stérile.

Contrôle de qualité

La qualité du marquage (pureté radiochimique) peut être contrôlée selon la procédure suivante :

Méthode :
Chromatographie instantanée sur couche mince.

Matériel et réactifs :
Gelman ITLC SG : feuilles de fibres de verre (20 cm x 2 cm) imprégnées de gel de silice.

Tracer à 3 cm de l'une des extrémités de la feuille une ligne fine appelée "ligne de dépôt", et une autre ligne à 14 cm du bord appelée "ligne du solvant".

Phase mobile : Tampon citrate 0,1 M, pH 4,0.

Cuve de chromatographie en verre de dimensions en rapport avec celles du support utilisé, à bords rodés pour une fermeture étanche. A la partie supérieure se trouve un dispositif destiné à assurer la suspension du support chromatographique et que l'on peut abaisser sans ouvrir la cuve.

Divers : Pinces, ciseaux, seringues, aiguilles, dispositif de comptage approprié.

Procédure :
1. Verser dans la cuve en verre une couche de 2 cm d'épaisseur de la phase mobile.

2. Déposer une goutte (environ 5 µl) de la préparation sur la ligne de "dépôt" de la feuille avec une seringue et une aiguille, et sécher à l'air.

3. Avec les pinces, introduire la feuille dans la cuve et replacer le couvercle. Abaisser la feuille dans la phase mobile et laisser le solvant migrer jusqu'à la ligne de "solvant".

4. Retirer la feuille à l'aide des pinces et sécher à l'air.

5. Déterminer la distribution de la radioactivité à l'aide d'un détecteur approprié.
Identifier chaque spot radioactif en calculant le Rf. Le Rf de l'anticorps monoclonal Igovomab ^{111}In est égal à 0, et celui du DTPA - ^{111}In est égal à 0,9.

Mesurer la radioactivité de chaque spot par intégration des pics.

6. Calculs
Calculer le pourcentage d'anticorps monoclonal Igovomab ^{111}In (pureté radiochimique) :

$$\% \text{ Igovomab } ^{111}\text{In} = \frac{\textit{radioactivité du spot pour Rf 0}}{\textit{radioactivité totale de la bande}} \times 100$$

Le pourcentage de Igovomab ^{111}In doit être d'au moins 95 %.

L'administration de produits radiopharmaceutiques présente des risques pour l'entourage du patient en raison de l'irradiation externe ou de la contamination par les urines, les vomissements, les expectorations. Par conséquent il faut prendre des mesures de protection contre les radiations conformément aux réglementations nationales.

L'élimination des déchets radioactifs doit se faire en accord avec les réglementations nationales.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

CIS bio international
B.P. 32
91192 GIF-SUR-YVETTE Cedex
FRANCE

8. NUMERO AU REGISTRE COMMUNAUTAIRE DES MEDICAMENTS

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

ANNEXE II
TITULAIRE(S) DE L'(DES) AUTORISATION(S) DE FABRICATION RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS ET CONDITIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

A. TITULAIRE(S) DE L'AUTORISATION DE FABRICATION

Fabricants de la substance active

Fabricant du fragment d'anticorps monoclonal murine OC 125 $F(ab')_2$
Centocor B.V., Einsteinweg 101 - P.O. Box 251 - 2300 AG Leiden - Nederland
Autorisation de fabrication délivrée le 1 janvier 1995 par De Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, Postbus 5046, NL-2280 HK, Rijswijk, Nederlandene**.**

Fabricant du OC 125 $F(ab')_2$:-DTPA
CIS bio international
B.P. 32-91192 Gif sur Yvette Cedex- France
Autorisation de fabrication délivrée le 11 septembre 1991 par le ministre délégué à la santé, Direction de la Pharmacie et du Médicament, 1 place Fontenoy, F-75350, Paris.

Fabricant responsable de la fabrication du produit fini et site où la libération des lots a lieu
CIS bio international
B.P. 32 - 91192 Gif sur Yvette Cedex - France
Autorisation de fabrication délivrée le 11 septembre 1991 par le ministre délégué à la Santé, Direction de la Pharmacie et du Médicament, 1 place Fontenoy, F-75350, Paris.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte non renouvelable

C. ENGAGEMENTS PRIS PAR LE TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

C.1 Obligations postérieures aux autorisations

La firme, après avoir été consultée (lettre datée du 30/5/96), a accepté de fournir à l'EMEA les informations requises par le CPMP selon le calendrier indiqué.

Aspects chimiques, pharmaceutiques et biologiques

1 Des données complémentaires justifiant la limite maximale de fermentation (27 jours) doivent être fournies pour le 30 novembre 1996.

2 Des explications doivent être fournies pour le 30 novembre 1996 concernant la stratégie de production

- justification du taux de perfusion variable et optimisation de ce paramètre
- fourniture de données de stabilité justifiant la proposition d'une période de stockage des "concentrés" d'une durée de 3 ans.

3 Pour ce qui concerne l'utilisation et la réutilisation des colonnes, les informations suivantes doivent être communiquées pour le 30 novembre 1996:

- explication des termes utilisés, "lots" dans la réponse et "passage" dans les procédures opérationnelles types;
- fourniture de données complémentaires sur les performances des colonnes au terme d'un nombre élevé de passages;
- indication précise du moment auquel s'effectue l'intégralité de la procédure de nettoyage de la colonne de la Protéine-A et de la manière selon laquelle la colonne est régénérée entre deux "cycles".

4 Justification et fixation, pour le 30 novembre 1996, d'une durée maximale de la phase de digestion (p.ex. 17 h) et promesse de déclassement du produit en cas de non conformité à ce moment à la spécification requise (c'est a dire pas plus de 5% d' immunoglobuline G intacte).

5 Pour ce qui concerne la stratégie de reconditionnement, une explication doit être remise, pour le 30 novembre 1996, des critères en vertu desquels le reconditionnement sera autorisé.
Les termes "défaillance technique" ou "performance inappropriée" sont trop vagues.

6 Une teneur limite réduite en albumine de sérum bovin dans l'OC 125 $F(ab')_2$ doit être proposée pour le 30 novembre 1996 en parallèle avec des données d'analyses par lots.

7 Pour ce qui concerne l'essai de la biocharge chez CIS bio international, des explications doivent être fournies pour le 31 octobre 1996 sur la(les) méthode(s) utilisée(s) parmi les trois décrites à l'Annexe 64.3, ainsi qu'une justification de la mesure dans laquelle les données de validation soumises pour cette ou ces méthodes, par Centocor, se réfèrent à CIS bio international.

8 Sauf justification contraire, l'efficacité de l'essai de la biocharge sur la solution de de DTPA et 1 M de bicarbonate de sodium en solution doit être évalué avant utilisation et des valeurs limites doivent être proposées pour le 31 octobre 1996. Il en va de même pour tout autre tampon ou diluant utilisé dans la fabrication.

9 Une projet de protocole pour l'élaboration et la validation d'un éventuel nouvel étalon de travail doit être proposé pour le 31 octobre 1996. Ce protocole devrait insister tout particulièrement sur l'analyse statistique afin de fixer la valeur à attribuer à l'étalon. Etant donné qu'un nouveau test ELSA II-CA 125, plus sensible, est utilisé, il convient d'expliquer pour le 31 octobre 1996 dans quelle proportion cette sensibilité accrue affecte les résultats des essais, en particulier la limite de confiance (+ 0,3 log).
Dans le prolongement de l'expérience acquise avec le nouveau test ELSA II-CA 125, une nouvelle norme d'immunoréactivité doit être proposée pour le 31 octobre 1996.

10 Sauf justification contraire, les normes d'immunoréactivité (antigène immobilisé) et de tests au LAL (limulus amoebocyte lysate) sur le produit fini doivent être ajustées en fonction des données d'analyse par lots pour le 31 octobre 1996.

Aspects cliniques

Le demandeur est tenu de fournir, pour le 31 décembre 1998, d'autres renseignements pour confirmer l'efficacité de la procédure de diagnostic dans une étude européenne multicentrique impliquant 100 patients

C.2 Protocole de test de libération des lots

Conformément à l'article 4 de la Directive du Conseil 89/342/CEE du 3 mai 1989 sur les médicaments immunologiques, des lots du présent produit doivent être soumis au contrôle d'une autorité nationale de contrôle. Le protocole de test pour la libération des lots a été agréé par le Comité comme suit:

1 Autorité nationale de contrôle:
Direction des Laboratoires et des Contrôles, Agence du Médicament, France.

2 Produit à tester:
INDIMACIS 125, produit fini.

3 Liste des tests à effectuer:

pH
osmolalité
test au LAL
identité: immunoréactivité (test ELISA)
pureté: PAGE SDS (condition non réductrice, coloration au bleu "Comassive Blue")
Filtration sur gel CLHP (% monomère)
Teneur totale en protéines (spectre UV 280 nm)
Immunoréactivité (test ELISA).

Les critères à appliquer sont ceux approuvés dans le dossier.

4 Durée proposée de la procédure de libération des lots:
Pour les cinq prochains lots consécutifs de produit fini accompagné de rapports annuels. Selon la qualité des résultats obtenus, l'extension de cette procédure pourrait être envisagée après discussion au sein du groupe de travail Biotechnologie.

5 La mise sur le marché des cinq prochains lots est soumise à la délivrance par l'Agence du Médicament, France, d'un certificat de libération des lots favorable.

6 Les certificats de libération des lots et les rapports annuels doivent être transmis au CPMP, à la Commission européenne et la Société.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

<u>Texte de référence pour l'étiquetage de l'ampoule</u> :

CIS bio international, B.P. 32, 91192 GIF SUR YVETTE Cedex, FRANCE

INDIMACIS 125

Igovomab 1 mg/1ml

Lot N° : _____

Date de péremption : _____

Pour perfusion I.V. après marquage

<u>Texte de référence pour l'emballage extérieur</u> :

CIS bio international, B.P. 32, 91192 GIF SUR YVETTE Cedex, FRANCE

INDIMACIS 125

Trousse pour la préparation de la solution pour perfusion d'anticorps monoclonal Igovomab ^{111}In

Contient 2 ampoules

Composition par ampoule :

- Anticorps monoclonal Igovomab : 1 mg
- DTPA (acide diéthylènetriaminopentaacétique) : 9,8 µg
- Tampon acétate salin 0,1M, pH 5,0 : q.s.p 1 ml

Le tampon acétate salin contient de l'acétate de sodium trihydraté, de l'acide acétique et une solution de chlorure de sodium à 0,9 %

Solution pour perfusion

Lot N° : _____

Date de péremption : _____

Pour perfusion intraveineuse après marquage avec une solution de chlorure d'indium [^{111}In]

Ne pas laisser à la portée des enfants

Conserver entre 2 et 8°C.
Conserver le produit marqué entre 15 et 25°C.
Utiliser dans les 24 heures après marquage

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché : CIS bio international, B.P. 32, 91192 GIF-SUR-YVETTE Cedex, FRANCE

Numéro d'autorisation de mise sur le marché :

Médicament soumis à prescription médicale

Pour les instructions détaillées concernant l'administration, les mises en garde spéciales et les précautions particulières d'élimination des déchets : consulter la notice avant emploi.

B. NOTICE

NOTICE

INDIMACIS 125 (Igovomab) Ampoule 1 mg/ml

1. IDENTIFICATION DU MEDICAMENT

Dénomination

INDIMACIS 125

Trousse pour la préparation de la solution pour perfusion d'anticorps monoclonal Igovomab^{111}In.

Composition qualitative

Le principe actif est un anticorps monoclonal obtenu à partir de protéines de souris et purifié pour l'usage humain. Il est ensuite couplé à un agent chélateur (DTPA).

Le produit contient également de l'acétate de sodium trihydraté, de l'acide acétique et une solution de chlorure de sodium à 0,9 %.

Composition quantitative

Chaque ampoule contient 1 mg d'anticorps monoclonal Igovomab (OC 125 $F(ab')_2$ -DTPA).

Forme pharmaceutique

Solution pour perfusion

Classe pharmaco-thérapeutique

Ce produit est utilisé dans la préparation d'un radiopharmaceutique à usage diagnostique. Après préparation et administration, le radiopharmaceutique se fixe transitoirement dans certains organes et tissus de l'organisme (foie, rate, reins et tissu ovarien). La faible dose de radioactivité contenue dans le produit est détectable grâce à des caméras permettant ainsi la réalisation d'images scintigraphiques. Ces scintigraphies sont le reflet de la distribution du radiopharmaceutique dans les organes et tissus cibles. Cet examen apporte au médecin des informations utiles pour le diagnostic de la maladie.

Nom et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et du fabricant

CIS bio international
B.P. 32
91192 GIF-SUR-YVETTE Cedex
FRANCE

2. INDICATIONS THERAPEUTIQUES

L'INDIMACIS 125 est utilisé, après marquage par du chlorure d'indium [^{111}In], pour réaliser des images scintigraphiques de l'abdomen et du pelvis. Ce produit permet au médecin d'effectuer un bilan de ces régions du corps lors de la surveillance après traitement de la tumeur ovarienne. La réalisation de cet examen est nécessaire lorsque l'échographie et le scanner ne donnent pas des résultats de certitude.

3. INFORMATIONS NECESSAIRES AVANT LA PRISE DU MEDICAMENT

Contre-indications

Cette préparation ne devant pas être administrée aux femmes enceintes ou en cours d'allaitement, et aux personnes ayant des antécédents d'allergie, veuillez informer votre médecin s'il existe une possibilité que vous soyez enceinte ou si vous êtes en cours d'allaitement, et si vous avez une maladie allergique (en particulier si vous présentez une hypersensibilité à une protéine de souris).

EN CAS DE DOUTE, IL EST INDISPENSABLE DE DEMANDER L'AVIS DE VOTRE MEDECIN.

Mises en garde spéciales

L'utilisation de l'INDIMACIS 125 nécessite l'administration de faibles doses de radioactivité. Le risque lié à la radioactivité du produit est très faible. Votre médecin ne décidera de procéder à cet examen que s'il juge que le bénéfice de la méthode est supérieur au risque encouru.

Cette méthode ne doit pas être répétée chez le même patient du fait de l'absence de données cliniques suffisantes concernant l'administration répétée d'INDIMACIS 125.

Précautions d'emploi

L'INDIMACIS 125 est administré par voie intraveineuse en perfusion lente sous surveillance clinique afin de prévenir ou de traiter une éventuelle réaction allergique (bien qu'aucun effet indésirable de type allergique n'ait été observé).

Du fait des réglementations strictes concernant l'utilisation, la manipulation et le rejet des radioéléments, l'INDIMACIS 125 doit toujours être utilisé, manipulé et administré par des personnes qualifiées en médecine nucléaire.

Votre médecin vous informera des éventuelles précautions particulières à prendre avant ou après l'injection du produit.

Si vous avez déjà reçu une injection d'un produit fabriqué à partir d'anticorps de souris, votre médecin effectuera un prélèvement sanguin pour analyse afin de s'assurer que vous n'avez pas développé d'allergie contre ce produit.

EN CAS DE DOUTE, NE PAS HESITER A DEMANDER L'AVIS DE VOTRE MEDECIN.

Interactions médicamenteuses et autres interactions

AFIN D'EVITER D'EVENTUELLES INTERACTIONS ENTRE PLUSIEURS MEDICAMENTS, SIGNALER SYSTEMATIQUEMENT TOUT AUTRE TRAITEMENT EN COURS A VOTRE MEDECIN.

Grossesse - allaitement

La préparation ne doit pas être administrée aux femmes enceintes ou en cours d'allaitement.

Le diagnostic de grossesse doit être écarté avant d'administrer ce produit.

Effets sur la capacité à conduire un véhicule ou à manipuler certaines machines

Aucun effet lié à l'emploi de ce produit n'est à craindre chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines.

Liste des excipients dont la connaissance est importante pour une utilisation efficace et sans risques du médicament

Ce produit ne contient aucun excipient limitant son utilisation pour certains patients.

4 INSTRUCTIONS POUR UNE BONNE UTILISATION

Posologie

Votre médecin décidera de la quantité d'INDIMACIS 125 radiomarqué à utiliser. Pour un adulte de 70 kg, l'activité moyenne d'indium [^{111}In] administrée est de 111 mégabecquerel (le becquerel est l'unité utilisée pour mesurer la radioactivité).

Cette dose de radioactivité est sans danger et sera éliminée de l'organisme en 8 jours environ.

Mode et voie d'administration

Après marquage, le produit doit être administré lentement en 15 - 30 minutes. Ceci peut être réalisé par injection dans une poche de 100 ml de solution injectable pour perfusion de chlorure de sodium à 0,9 %.

Deux heures avant la réalisation des images à l' INDIMACIS 125, un autre radiopharmaceutique à usage diagnostique (^{99m}Tc-oxidronate ou ^{99m}Tc-médronate) peut être injecté par voie intraveineuse afin d'obtenir des clichés du squelette qui aideront votre médecin à interpréter les résultats.

Durée du traitement

Les clichés scintigraphiques peuvent être pris 2 à 3 jours après l'injection de l'INDIMACIS 125. D'autres clichés peuvent être réalisés entre 4 et 7 jours après l'injection de la préparation.

Conduite à tenir en cas de surdosage

Dans la mesure où l'INDIMACIS 125 ne peut être administré que par un médecin qualifié, la probabilité d'un surdosage est faible. Votre médecin vous conseillera de boire abondamment afin d'accélérer l'élimination urinaire du produit.

5. EFFETS INDESIRABLES

Aucun effet indésirable sévère, notamment de type allergique, n'a été constaté chez plus de 400 patientes ayant reçu une injection d'INDIMACIS 125.

Chez un quart des patientes, environ, on a pu observer un effet indésirable biologique consistant en la production d'anticorps anti-INDIMACIS 125.

SIGNALEZ A VOTRE MEDECIN TOUT EFFET NON SOUHAITE ET GENANT.

6. CONSERVATION

Le conditionnement du produit mentionne les conditions de conservation et la date de péremption propre à chaque lot. Le personnel hospitalier s'assurera que le produit est conservé dans de bonnes conditions et qu'il ne vous est pas administré après la date limite d'utilisation.

La date de péremption pour ce produit est de 12 mois à compter de la date de fabrication. La date de péremption est indiquée sur chaque flacon et sur l'emballage extérieur. Le produit doit être conservé à une température comprise entre 2 à 8°C à l'intérieur de son emballage d'origine.

La date de péremption du produit marqué est de 24 heures après le marquage. Le produit marqué doit être conservé à une température comprise entre 15 à 25°C.

7. MODE D'EMPLOI, INSTRUCTIONS CONCERNANT LA MANIPULATION ET L'ELIMINATION DES DECHETS

Lire attentivement les instructions d'emploi avant de préparer le produit marqué.

Toutes les procédures doivent être suivies en utilisant des techniques aseptiques et en respectant les précautions habituelles pour la manipulation des radioéléments.

Utilisation des agents radiopharmaceutiques

Les produits radiopharmaceutiques ne doivent être utilisés que par le personnel qualifié possédant les autorisations nationales appropriées pour l'utilisation et la manipulation des radioéléments. Ce produit radiopharmaceutique ne doit être réceptionné, utilisé et administré que par des personnes autorisées dans les services agréés. Sa réception, son stockage, son utilisation, son transfert et son élimination sont soumis aux réglementations et aux autorisations appropriées des autorités compétentes.

Les produits radiopharmaceutiques doivent être préparés de manière à satisfaire à la fois aux normes de radioprotection et de qualité pharmaceutique. Les précautions appropriées d'asepsie doivent être prises afin de satisfaire aux exigences des Bonnes Pratiques de Fabrication pharmaceutique.

Méthode de préparation

Les précautions d'usage en ce qui concerne la stérilité et la radioprotection doivent être respectées.

Prélever une ampoule dans la trousse. Casser le col et, en utilisant une seringue hypodermique, prélever la solution d'anticorps monoclonal Igovomab et l'introduire à travers le bouchon de caoutchouc du flacon contenant 0,3 ml (111 MBq) d'une solution de chlorure d'indium [^{111}In] stérile et apyrogène (activité volumique égale à 370 MBq/ml, à la date de référence indiquée sur l'étiquette).

La solution de chlorure d'indium [^{111}In] doit satisfaire aux spécifications prescrites dans le projet de monographie de la Pharmacopée Européenne pour la « solution de chlorure d'indium [^{111}In] » et en particulier à celle concernant les éléments métalliques tels que :

Cd	:	≤ 0,40 µg/ml
Cu	:	≤ 0,15 µg/ml
Fe	:	≤ 0,60 µg/ml

Agiter lentement pendant environ 30 minutes.

La préparation obtenue est une solution limpide et incolore.

Avant l'utilisation, on vérifiera la limpidité de la solution, la radioactivité et le spectre gamma.

Le flacon ne doit jamais être ouvert et doit être conservé à l'intérieur de sa protection plombée. La solution doit être prélevée de façon aseptique à travers le bouchon en utilisant une seringue protégée stérile.

Contrôle de qualité

La qualité du marquage (pureté radiochimique) peut être contrôlée selon la procédure suivante :

Méthode :
Chromatographie instantanée couche mince.

Matériel et réactifs :
Gelman ITLC SG : feuilles de fibres de verre (20 cm x 2 cm) imprégnées de gel de silice.

Tracer à 3 cm de l'une des extrémités de la feuille une ligne fine appelée "ligne de dépôt", et une autre ligne à 14 cm du bord appelée "ligne du solvant".

Phase mobile : Tampon citrate 0,1 M, pH 4,0.

Cuve de chromatographie en verre de dimensions en rapport avec celles du support utilisé, à bords rodés pour une fermeture étanche. A la partie supérieure se trouve un dispositif destiné à assurer la suspension du support chromatographique et que l'on peut abaisser sans ouvrir la cuve.

Divers : Pinces, ciseaux, seringues, aiguilles, dispositif de comptage approprié.

Procédure :
1. Verser dans la cuve en verre une couche de 2 cm d'épaisseur de la phase mobile.

2. Déposer une goutte (environ 5 µl) de la préparation sur la ligne de "dépôt" de la feuille avec une seringue et une aiguille, et sécher à l'air.

3. Avec les pinces, introduire la feuille dans la cuve et replacer le couvercle. Abaisser la feuille dans la phase mobile et laisser le solvant migrer jusqu'à la ligne de "solvant".

4. Retirer la feuille à l'aide des pinces et sécher à l'air.

5. Déterminer la distribution de la radioactivité à l'aide d'un détecteur approprié.
Identifier chaque spot radioactif en calculant le Rf. Le Rf de l'anticorps monoclonal Igovomab^{111}In est égal à 0, et celui du DTPA - ^{111}In est égal à 0,9.

Mesurer la radioactivité de chaque spot par intégration des pics.

6. Calculs

Calculer le pourcentage d'anticorps monoclonal Igovomab ^{111}In (pureté radiochimique) :

$$\% \text{ Igovomab } ^{111}\text{In} = \frac{radioactivité\ \ du\ \ spot\ \ pour\ \ Rf\ 0}{radioactivité\ \ totale\ \ de\ \ la\ \ bande} \times 100$$

Le pourcentage de Igovomab ^{111}In doit être d'au moins 95 %.

L'administration de produits radiopharmaceutiques présente des risques pour l'entourage du patient en raison de l'irradiation externe ou de la contamination par les urines, les vomissements, les expectorations. Par conséquent il faut prendre des mesures de protection contre les radiations conformément aux réglementations nationales.

Après utilisation, l'élimination de l'emballage et des autres déchets radioactifs doit se faire en accord avec les réglementations nationales.

8. DATE DE REVISION DE LA NOTICE